

## 2社のフェリチン測定試薬の基礎的性能評価

Evaluation of basic performance of the two reagents for ferritin measurements

岡本菜花, 林 智弘, 山口萌子, 村上由美

**要旨** 広範囲測定が可能なラテックス凝集免疫比濁法の2社（ニットーポー, デンカ）のフェリチン測定試薬の基礎的検討を行った。併行精度, 室内再現精度, 検出限界および定量限界は日常検査に十分な結果であった。共存物質, 試薬間クロスコンタミ, プロゾーンによる測定値の影響は認めなかった。相関性は各試薬の一次標準物質や使用する抗体により差が生じるため, 臨床への説明は必要である。希釈直線性は2000 ng/mLを超える結果が得られ, 従来法より測定範囲が拡大し希釈再検数の減少, 結果報告時間の短縮につながることを示唆された。

**Key words** Ferritin, Evaluation of reagent, Latex agglutination turbidimetric immunoassay

### 1. はじめに

血中フェリチン濃度は, 体内の貯蔵鉄の量を反映し, 鉄欠乏性貧血の診断, 輸血後鉄過剰症の診断および治療指針として用いられ, 低濃度から高濃度まで幅広い範囲の測定が求められている<sup>1)</sup>。また, フェリチン測定試薬は, 化学発光免疫測定法, 化学発光酵素免疫測定法およびラテックス凝集免疫比濁法を測定原理としたキットなど, 試薬メーカー各社よりさまざまな測定原理を用いた検査試薬が上市されている<sup>2)</sup>。さらに近年, ラテックス凝集免疫比濁法を原理とした試薬では, 直線性を拡大し改良した試薬性能の報告がされている<sup>3)-6)</sup>。

本研究では, 同一に比較検討した文献報告がない2社のラテックス凝集免疫比濁法を原理とする試薬

の基礎的性能評価と当院の現行試薬である「LZテスト‘栄研’FER（栄研化学）」も含めた相関性の検討を行ったので報告する。

### 2. 対象および方法

#### 1) 対象

松下記念病院臨床検査技術室に検査依頼があった入院および外来患者の日常検査後の残余血清を用いた。なお本研究は, 松下記念病院治験審査委員会の承認を得ている（番号：230002）。

#### 2) 測定試薬および装置

検討試薬は, ニットーポーメディカル株式会社（以下ニットーポー）のN-アッセイ LA FER-S ニットーポー（以下FER-N）, デンカ株式会社（以下デンカ）のFER-ラテックスRX「生研」（以下FER-D）を用い, 対照試薬には, 当院現行試薬である栄研化学株式会社（以下栄研化学）のLZテスト‘栄研’FER（以下FER-E）を用いた。装置は, LABOSPECT 008  $\alpha$ （日立ハイテク）を使用した。なお, 各測定試薬の分析パラメータはメーカー指定の条件とした。

### 3. 検討内容

#### 1) 併行精度

各社2濃度の精度管理試料（FER-N：イムノクエストM-I, M-II（ニットーポー）, FER-D：イムノキューセラLQ-(L)・LQ-(H)（デンカ））を各20回連続測定し, 各試料における変動係数（以下CV）を算出した。

Received Mar. 14, 2025; Accepted May 29, 2025  
Nanoka OKAMOTO, Tomohiro HAYASHI,  
Moeko YAMAGUCHI, Yumi MURAKAMI  
パナソニック健康保険組合 松下記念病院 診療技術部  
臨床検査技術室  
Department of Clinical Laboratory, Matsushita  
Memorial Hospital, Panasonic Health Insurance  
Organization  
〒570-8540 大阪府守口市外島町5-55  
5-55, Sotojimacho, Moriguchi-shi, Osaka, 570-8540, Japan  
Corresponding author: 岡本菜花  
TEL: 06-6992-1231（内線3224）  
E-mail: okamoto.nanoka@jp.panasonic.com

## 2) 室内再現精度

試薬搭載初日に全点キャリブレーションを行い、併行精度に用いた同様の精度管理試料を23日間、1日2回測定し、各試料におけるCVを算出した。また、試薬搭載初日の測定値を基準（100%）として経日的な変動も観察した。最終日に全点キャリブレーションを行い、測定値およびキャリブレーションデータの変動も確認した。

## 3) 希釈直線性

高濃度試料（約2500 ng/mL, デンカ）を生理食塩水で10段階希釈後、各希釈試料を2重測定し、希釈直線性を検討した。評価は、回帰式から求めた理論値 $\pm 5\%$ 以内を直線性が保たれたと判断した<sup>7)</sup>。

## 4) 共存物質の影響

干渉チェックAプラス（シスメックス社）を用い、ビリルビンF、ビリルビンC、溶血ヘモグロビンおよび乳びの影響を調べた。干渉チェックRFプラス（シスメックス社）でリウマトイド因子、ニトローポー提供試料でアスコルビン酸の影響も調べた。プール血清9容に対して、各共存物質試料を1容の割合で添加し、各5段階の希釈系列を3重測定した。評価は、各測定値が共存物質未添加時の平均値 $\pm 5\%$ を超えた場合を影響ありとした<sup>8)</sup>。

## 5) プロゾーン確認試験

プロゾーン用高値試料（約110918 ng/mL, デンカ）を用いて、生理食塩水で2倍連続希釈し、最大512倍までの希釈系列を作成後、各系列を2重測定しプロゾーンの有無を確認した。

## 6) 検出限界

低濃度プール血清（約10 ng/mL）を生理食塩水で10段階希釈後、10回連続測定を行い、0濃度における平均吸光度 $+2.6SD$ と各希釈試料の平均吸光度 $-2.6SD$ が重ならない吸光度を濃度に換算し求めた。

## 7) 定量限界

低濃度プール血清（約10 ng/mL）を生理食塩水で10段階希釈後、5日間2重測定し、「定量測定法のバリデーション算出用プログラム（Validation-Support/Excel Ver6.3）」（日本臨床化学会）を用いて、

Precision Profileを作成し、CV10%となる濃度を定量限界として算出した。

## 8) 相関性試験

残余患者血清112件を用いて、2社検討試薬と対照試薬にて測定し相関性を解析した。測定値と回帰式より算出した理論値が $\pm 30\%$ 以上異なるものを乖離検体とした。なお、回帰式は標準主軸回帰で算出した。さらに、基準範囲付近の濃度の相関性確認のために300 ng/mL以下の検体（n=59）のみでも解析を実施した。

## 9) 試薬間クロスコンタミ試験

試薬添加法<sup>7),9)</sup>を参考に、2社検討試薬とLABOSPECT 008 aの同一モジュールに搭載している試薬（ALT, AST, Ca, AMY, Fe, Glu, UIBC, LAP, CK-MB, RPR, FER-N, FER-D）間のコンタミネーションの影響を検証した。

プール血清270  $\mu$ Lに各検討項目の第1試薬、第2試薬を15  $\mu$ Lずつ添加した。第1試薬のみのCaは、第1試薬のみ30  $\mu$ L添加したものを試料とした。対照は、生理食塩水を同比率で添加したものとした。コンタミネーションの影響率は、対照に対して $\pm 30\%$ 以上の変動を認めた場合を影響ありとした。影響を認めた項目間は、さらに総当たり法を行った<sup>7),9)</sup>。総当たり法では、プール血清を試料とし、影響を与えた項目の測定直後に影響を受けた項目を測定し、影響を受けた項目の測定値を対照と比較した。各3重測定し、対照は影響を受けた項目の単独測定値とした。評価は、対照に対して $\pm 2\%$ 以上の変動を認めた場合を影響ありとした。

## 10) 測定値分布調査

2024年2月から7月の半年間において当院で依頼があったフェリチンの測定値分布調査を行った。

## 4. 結果

### 1) 併行精度

各精度管理試料におけるCVはFER-NでCV: 1.0~1.1%, FER-DでCV: 1.2~1.3%であった（Table 1）。

Table 1 Repeatability.

Reagents Samples	FER-N		FER-D	
	Immunoquest M-I	Immunoquest M-II	Immuno-Q-sera LQ-(L)	Immuno-Q-sera LQ-(H)
Mean (ng/mL)	111.0	214.6	63.5	348.6
SD (ng/mL)	1.2	2.1	0.8	4.1
CV (%)	1.1	1.0	1.3	1.2

## 2) 室内再現精度

各精度管理試料におけるCVはFER-Nで2.2~2.3%, FER-Dで1.5~1.6%であった。(Table 2) 各試料の測定値は、経日的に高値へのトレンド現象を認め、23日後で初日に対してFER-Nで8~10%, FER-Dで3~5%高値となった(Fig. 1)。23日後のキャリブレーションデータは、2社ともに、初日に

対して吸光度が上昇し (Table 3), キャリブレーション後の精度管理試料の測定値は低下した (Fig. 1)。

## 3) 希釈直線性

2社の検討試薬の直線性上限は、本検討においてFER-N: 2526 ng/mL, FER-D: 2290 ng/mLまで認めた (Fig. 2)。

Table 2 Intermediate Precision.

Reagents Samples	FER-N		FER-D	
	Immunoquest M-I	Immunoquest M-II	Immuno-Q-sera LQ-(L)	Immuno-Q-sera LQ-(H)
Mean (ng/mL)	114.6	222.6	64.5	357.9
SD (ng/mL)	2.6	4.8	1.0	5.4
CV (%)	2.3	2.2	1.6	1.5

Table 3 Calibration variation between day 1 and day 23.

Table 3a Calibration data on day 1.

	S1		S2		S3		S4		S5		S6	
FER-N	-1	10045	222	10585	724	12248	1100	13462	1722	15385	2395	17513
	-2	10021	228	10734	738	12406	1100	13501	1719	15379	2396	17524
FER-D	103	12829	484	13907	739	14631	1186	16030	1550	17207	1928	18576
	107	12802	491	13882	746	14605	1199	16036	1543	17165	1918	18532

Table 3b Calibration data on day 23.

	S1		S2		S3		S4		S5		S6	
FER-N	0	10924	255	11558	795	13140	1165	14263	1795	16229	2473	18358
	-2	10935	254	11575	795	13143	1168	14312	1790	16201	2469	18355
FER-D	111	13171	491	14207	754	15007	1213	16359	1547	17545	1946	18909
	109	13120	488	14213	747	14917	1197	16301	1570	17690	1954	19061

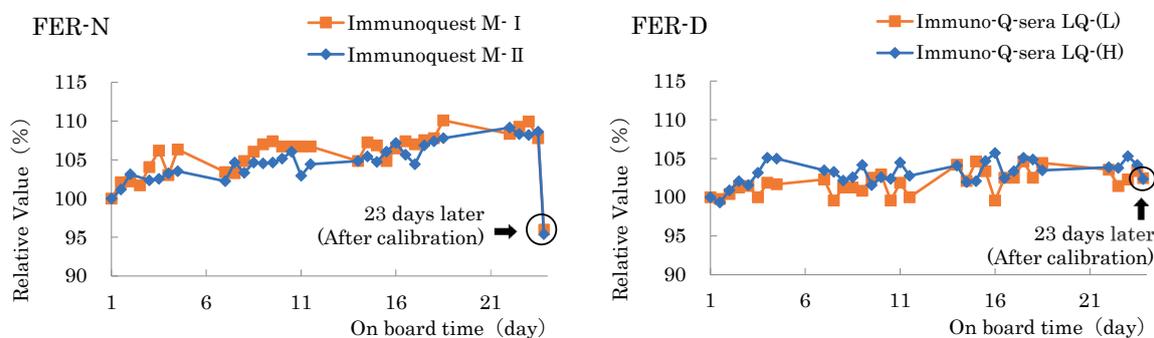


Fig. 1 Reagent stability.  
Relative change of values from day 1 (100%).

#### 4) 共存物質の影響

2社の検討試薬ともに、ビリルビンFは20.5 mg/dL, ビリルビンCは19.5 mg/dL, 溶血Hbは490 mg/dL, 乳びは1470 FTU, アスコルビン酸は50 mg/dL, リウマトイド因子は103.6 IU/mLまで, 評価範囲を超える影響を認めなかった (Fig. 3)。

#### 5) プロゾーン確認試験

FER-Nでは希釈倍率16倍から測定値が低下し, 4倍で直線性範囲内への落ち込みを認めた。FER-Dでは希釈倍率16倍から測定値が低下したが, 直線性範囲内への落ち込みは認めなかった (Fig. 4)。なお, FER-N: 希釈倍率16倍, FER-D: 希釈倍率8

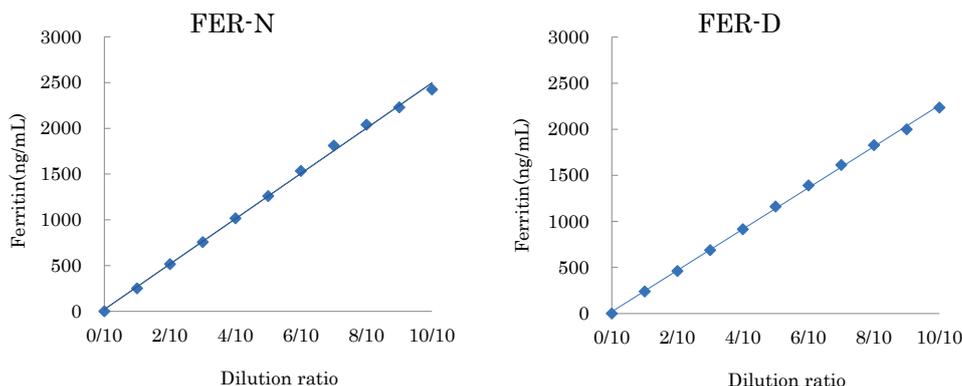


Fig. 2 Linearity.

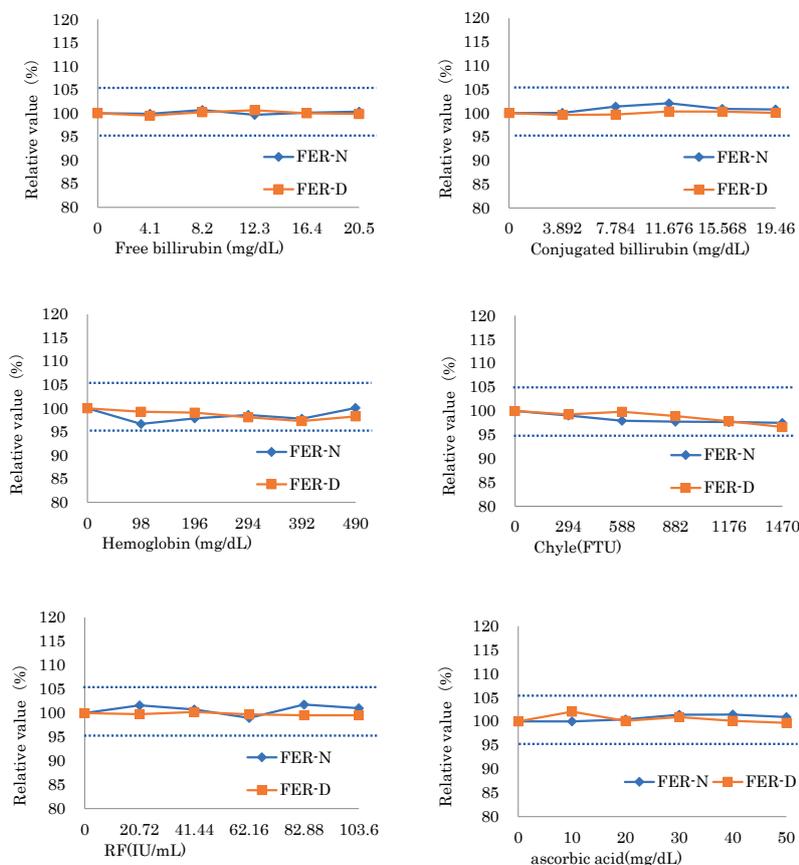


Fig. 3 Effects of interfering substances.

The dashed lines in the figure indicate  $\pm 5\%$  above and below the allowable limit.

倍時点から、装置のプロゾーンエラーが測定値に付加された。

6) 検出限界

2社の検討試薬の検出限界は、FER-N : 4.3 ng/mL, FER-D : 4.2 ng/mLであった (Fig. 5)。

7) 定量限界

2社の検討試薬のCV10 %における定量限界の測

定値は、FER-N : 7.5 ng/mL, FER-D : 5.2 ng/mLであった (Fig. 6)。

8) 相関性試験

対照試薬とFER-Nにおける相関係数は $r=0.995$ , 回帰式は $y = 1.036x + 47.4$ , FER-Dでは $r=0.993$ ,  $y = 0.942x + 30.4$ であった (Fig. 7a)。300 ng/mL以下検体 (n=59) では、FER-Nにおける相関係数は

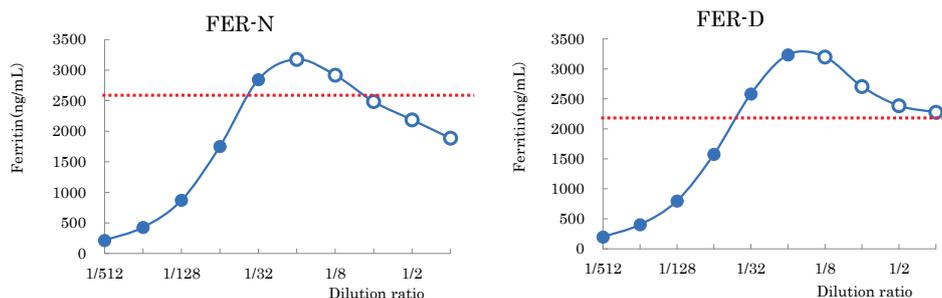


Fig. 4 Prozone phenomenon.

The dashed line in the figure indicates the upper linearity limit, and the open circle indicates that a prozone error flag was detected.

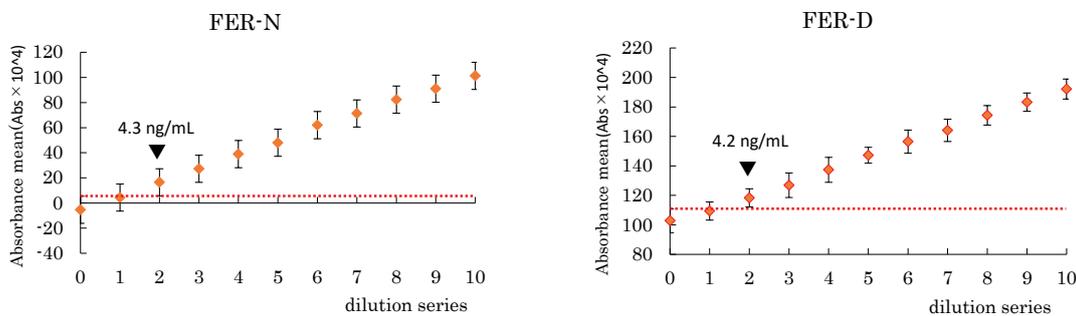


Fig. 5 Limit of detection.

The dashed line indicates the mean 2.6 SD of absorbance at 0 concentration.

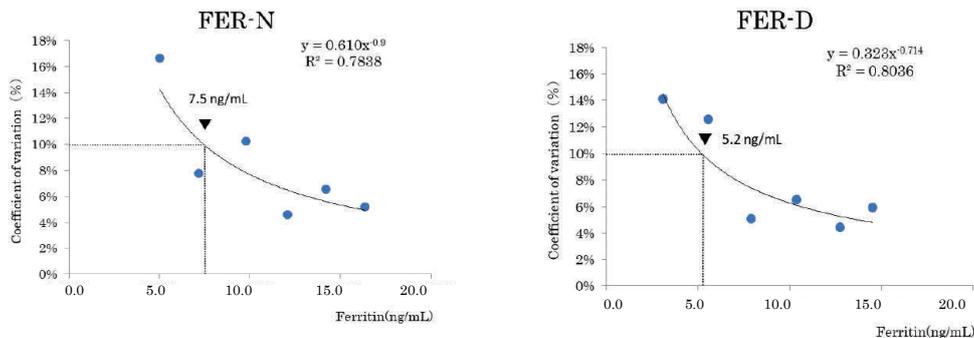


Fig. 6 Limit of quantitation.

$r=0.990$ , 回帰式は  $y = 1.491x + 1.2$ , FER-Dでは  $r=0.990$ ,  $y = 1.361x - 0.2$ であった (Fig.7 b)。各々の相関から求めた回帰式より換算した理論値と比較すると、30%以上の乖離を認めた検体はなかった。

9) 試薬間コンタミネーション確認試験

試薬添加法による結果では、FER-Nにおいて影響を認めた項目はなかった。FER-DではCa (アルセナゾⅢ法)のみ30%低値の影響を認めたが、総当たり法による試薬プローブおよび反応セルのクロスコンタミ試験では、±2%以内の変動であり影響は認めなかった。

10) 測定値分布調査

当院半年間でのフェリチンの依頼総件数は4151件であり、そのうちFER-Eの直線性上限である1000 ng/mLを超える検体は91件 (2.19%)であった。本検討で確認されたFER-Dの直線性上限である2290 ng/mLを超える検体は25件 (0.60%)、本検

討で確認されたFER-Nの直線性上限である2526 ng/mLを超える検体は24件 (0.58%)であった。

5. 考察

併行精度のCVの結果は、両検討試薬において、各試薬添付書記載<sup>10),11)</sup>の同時再現性のCV以内 (FER-N: 10%以下, FER-D: 7%以下)で良好な結果を示した。

室内再現精度のCVの結果は、FER-Dでは、CV: 1.5%で、既報<sup>6)</sup>: 0.9~1.6%と比較しても同等な性能であった。測定管理試料は異なるが、FER-NではCV: 2.2~2.3%とFER-Dと比較して精度に差を認めた。FER-Nでは測定値の経日の上昇を認め、23日後での上昇率は約10%であり、日差変動による要因が示唆される。この変動は、全点キャリブレーションを実施することで補正効果は得られ、測定値は目標値付近にまで改善した。このこ

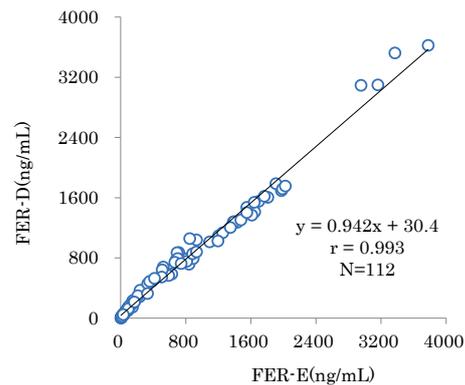
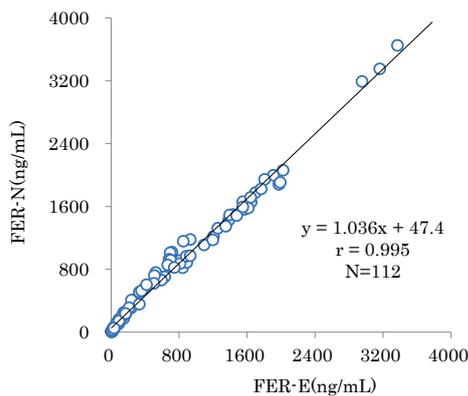


Fig.7a Overall Correlation.

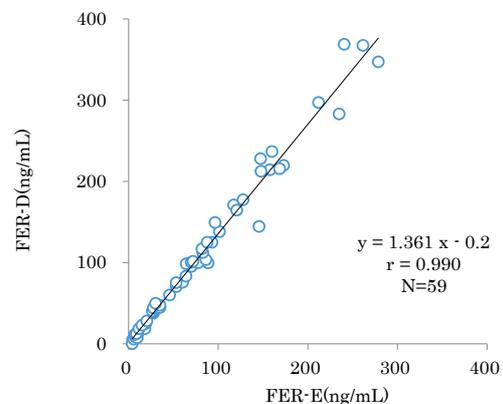
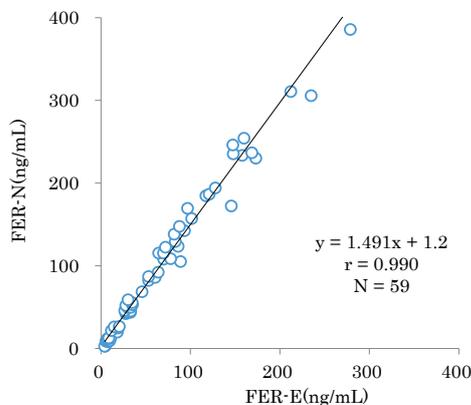


Fig.7b Correlation below 300 ng/mL.

Fig. 7 Correlation.

とから、キャリブレーションで補正できる試薬安定性の変動であると考えられた。

希釈直線性の結果は、2社の検討試薬ともに、各試薬添付書記載<sup>10),11)</sup>の値 (FER-N: ~2200 ng/mL, FER-D: ~2000 ng/mL) を超える直線性を認め、現行試薬: FER-Eの1000 ng/mLと比較しても、2倍以上の直線性が確認できた。また、測定値分布調査の結果から、直線性の拡大により希釈再検数が減少し、結果報告時間の短縮に繋がることが示唆された。

共存物質の影響では、2社の検討試薬ともに、添加濃度内では評価範囲を超える影響は認めなかったことから、日常検査においてコメント付加などの対応は不要と考えられた。しかし既報<sup>3)</sup>では、FER-Dにおいて乳び: 2040 FTU以上で負誤差を認めたとあることから、今回の添加濃度よりも高度な乳びの場合には影響を認める可能性が示唆される。

プロゾーン確認試験の結果、2社の検討試薬ともに測定値の低下を認め、FER-Nでは直線性範囲内への落ち込みを認めた。しかし、FER-Nで希釈倍率16倍以下、FER-Dでは希釈倍率8倍以下で全てプロゾーンエラーを検出したことから日常検査においてもプロゾーン現象を検出でき、偽低値として報告する可能性は低いと考えられた。

最低検出限界および定量限界の結果は、2社の検討試薬ともに既報<sup>3)</sup>の結果と比較しても同等で良好な結果が得られた。また、鉄欠乏性貧血の診断基準は12 ng/mL未満である<sup>12)</sup>ことから、日常検査に際しても十分な測定感度を有していると考えられた。

対照試薬との相関性では、FER-Nで、回帰式:  $y = 1.036x + 47.4$ , FER-Dで回帰式:  $y = 0.942x + 30.4$ , と2社の検討試薬で切片が大きい結果となった。一方、基準範囲付近の300 ng/mL以下での相関では、FER-Nで回帰式:  $y = 1.491x + 1.2$ , FER-Dで回帰式:  $y = 1.361x - 0.2$ と、切片は軽減したが、両試薬ともに比例系統誤差を認めた。これは、対象試薬の希釈誤差や反応性の違いが考えられた。各試薬の一次標準物質は、対照試薬FER-Eは2nd (脾臓由来) に対し、検討試薬FER-NおよびFER-Dは1st (肝臓由来) を使用している<sup>2),10)</sup>。さらに、ラテックス試薬中に使用されている抗体は、FER-Eはマウスモノクローナル抗体に対し、FER-NおよびFER-Dではウサギポリクローナル抗体である<sup>10),11),13)</sup>。このように一次標準物質の違いによる値付けへの影響や、使用する抗体の違いによる反応性の違いが対照試薬との相関性試験の結果に反映したと考えられた。標準化ができていないフェリチンにおいては、ハーモナイ

ゼーションが必要であるものの、まだ実現できていない<sup>2),13)</sup>。そのため、試薬変更の際には測定値に大きな乖離が生じる可能性を念頭に置き、臨床への十分な説明が必要である。

試薬間コンタミネーション確認試験の結果、試薬添加法による結果ではFER-DでCaのみ30%低値に影響を認めたが、総当たり法による試薬プローブおよび反応セルのクロスコンタミ試験結果では影響を認めず、測定系に関してコンタミネーションの影響はないと考えられた。

## 6. 結語

今回、検討を行った2社のフェリチン測定試薬は、日常検査に十分な基礎的性能を有しており、測定範囲の拡大により結果報告時間の短縮につながる。一方、各試薬間によっては臨床検体の測定値に大きな差が生じることがあるため、試薬メーカーを変更する際にはそれぞれの特徴を十分に把握しておく必要がある。

本研究の一部は、日臨技近畿支部 医学検査学会 第63回で発表した。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 文 献

- 1) 内田立身. 血清フェリチン測定とその臨床的意義. 臨床検査 2001;45(7):727-732.
- 2) 山田俊幸, 新関紀康, 伊藤喜久ほか. 血清フェリチン測定ハーモナイゼーションに向けた研究: 患者個別検体での測定成績. 臨床化学 2022;51:199-205.
- 3) 廣瀬靖華, 松田将門, 星山良樹ほか. ラテックス凝集免疫比濁法を原理とする3社のフェリチン測定試薬の性能評価. 医療検査と自動化 2024;49(5):513-522.
- 4) 小林亮, 関根かりん, 田中真輝人ほか. フェリチン測定試薬「イアトロ フェリチン」改良試薬の性能評価. 医療検査と自動化 2024;49(5):508-512.
- 5) 山本裕之. ラテックス凝集免疫比濁法を用いた新規血中フェリチン測定試薬FER-ラテックスRX「生研」の有用性検討. 医学と薬学 2020;77(10):1435-1441.
- 6) 齋川健志, 佐藤愛実, 爾勒清可ほか. 測定試薬「FER-ラテックスRX「生研」」の基礎的検討.

- 福島県臨床検査技師会誌 2023;61:111-115.
- 7) 林智弘, 山口萌子, 西原温子ほか. 日立自動分析装置LABOSPECT008  $\alpha$  の基礎的検討. 医療検査と自動化 2020;45(1):67-77.
  - 8) 安井謙司, 梅森祥央, 米澤仁ほか. BNP測定用試薬「ルミパルスプレストBNP」の基本性能に関する検討. 日本臨床検査自動化学会会誌 2013;38(1):66-70.
  - 9) 村本良三, 神山清志. 試薬の保管と運用の実際 3) 試薬間コンタミネーション. 日本臨床検査自動化学会会誌 2017;42(Suppl-1):118-128.
  - 10) フェリチンキット N-アッセイ LA FER-S ニットーボー添付文書 第3版 (2023年11月改訂)
  - 11) フェリチンキット FER-ラテックスRX「生研」添付文書 第3版 (2023年4月改訂)
  - 12) 日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会(編). 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 第3版. 響文社;札幌, 2015.
  - 13) フェリチンキット LZテスト '栄研' FER添付文書 第6版 (2022年10月改訂)
  - 14) 斎藤篤, 岡田健, 西浦明彦ほか. 免疫血清項目におけるハーモナイゼーションの可能性についての検討 第1報. 医学検査 2018;67(2):189-195.